

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Estriol Wolff 0,5 mg/g vaginálny krém

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 g vaginálneho krému obsahuje 0,5 mg estriolu.

Pomocná látka so známym účinkom:

1 g vaginálneho krému obsahuje 50 mg cetylalkoholu a stearylalkoholu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Vaginálny krém

Biely krém.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba príznakov vaginálnej atrofie spôsobenej nedostatkom estrogénu u žien po menopauze.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Ženy po menopauze

Všeobecná odporúčaná dávka počas prvých troch týždňov liečby je jedna 1 g náplň aplikátora (čo zodpovedá 0,5 mg estriolu) denne. Potom sa má používať udržiavacia dávka jedna 1 g náplň aplikátora (čo zodpovedá 0,5 mg estriolu) dvakrát týždenne.

Na začatie liečby a pokračovanie v liečbe postmenopauzálnych príznakov sa má použiť najnižšia účinná dávka počas čo najkratšieho obdobia (pozri tiež časť 4.4).

Pre estrogénové lieky na vaginálne použitie, ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v normálnom postmenopauzálnom rozsahu, sa neodporúča pridávať progestagén (pozri časť 4.4).

Estriol Wolff nie je antikoncepcia.

Pediatrická populácia

Použitie Estriolu Wolff sa netýka pediatrickej populácie.

Vynechaná dávka

V prípade denného používania počas prvých týždňov liečby

Ak sa vynechanie dávky zaznamená nasledujúci deň, nemá sa nahradiť. V tomto prípade sa má pokračovať vo zvyčajnom dávkovacom režime.

V prípade 2 dávok za týždeň

Vynechaná dávka sa má podať čo najskôr.

Spôsob podávania

Vaginálne použitie.

Estriol Wolff sa má v ideálnom prípade zaviesť hlboko do vagíny pomocou aplikátora, večer pred spaním.

4.3 Kontraindikácie

- Známa rakovina prsníka, rakovina prsníka v anamnéze alebo podozrenie na rakovinu prsníka.
- Známe malígne nádory závislé od estrogénu alebo podozrenie na takéto nádory (napr. karcinóm endometria).
- Nediagnostikované krvácanie genitálií.
- Neliečená hyperplázia endometria.
- Venózna tromboembólia v anamnéze alebo aktuálna venózna tromboembólia (hlboká žilová trombóza, pľúcna embólia).
- Známe trombofilické poruchy (napr. nedostatok proteínu C, proteínu S alebo antitrombínu, pozri časť 4.4).
- Aktívne alebo nedávne tromboembolické ochorenie (napr. angína pectoris, infarkt myokardu).
- Akútne ochorenie pečene alebo ochorenie pečene v anamnéze, až kým sa výsledky testov funkcie pečene nevrátia na normálne hodnoty.
- Porfýria.
- Známa precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Na liečbu postmenopauzálnych príznakov sa má hormonálna substitučná liečba (*Hormone Replacement Therapy*, HRT) začať len pri príznakoch, ktoré negatívne ovplyvňujú kvalitu života. V každom prípade sa má aspoň raz za rok vykonať dôkladné vyhodnotenie rizík a prínosov a v HRT sa má pokračovať, len pokiaľ prínos prevyšuje riziko.

Dôkazy o rizikách spojených s HRT pri liečbe predčasnej menopauzy sú obmedzené. Z dôvodu nízkeho absolútneho rizika u mladších žien však môže pomer medzi prínosmi a rizikami u týchto žien priaznivejší ako u starších žien.

Lekárske vyšetrenia/sledovanie

Pre začatím alebo opätovným zavedením HRT sa má vyhodnotiť kompletná osobná a rodinná anamnéza. Podľa toho a podľa kontraindikácií a upozornení pre použitie sa má riadiť fyzické (vrátane panvy a prsníkov) vyšetrenie. Počas liečby sa odporúčajú pravidelné kontroly s frekvenciou a charakterom prispôbeným jednotlivým ženám. Ženy treba poučiť o tom, aké zmeny v prsníkoch majú hlásiť svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre (pozri časť „Rakovina prsníka“ nižšie). Vyšetrenia vrátane vhodných zobrazovacích metód, napr. mamografie, sa majú vykonávať podľa súčasne uznávanej skriningovej praxe modifikovanej pre klinické potreby jednotlivých žien.

Vaginálne infekcie sa majú liečiť pred začatím liečby Estriolom Wolff.

Stavy, ktoré vyžadujú sledovanie

Ak je prítomný alebo bol v minulosti prítomný akýkoľvek z nasledujúcich stavov a/alebo ak došlo počas gravidity alebo predchádzajúcej hormonálnej liečbe k jeho zhoršeniu, pacientku treba dôkladne sledovať.

Treba vziať do úvahy, že tieto ochorenia sa môžu počas liečby Estriolom Wolff opätovne objaviť alebo zhoršiť, a to najmä:

- leiomyóm (maternicové fibroidy) alebo endometrióza,
- rizikové faktory pre tromboembolické poruchy (pozri nižšie),

- rizikové faktory pre nádory závislé od estrogénu, napr. dedičnosť rakoviny prsníka 1. stupňa,
- hypertenzia,
- poruchy pečene (napr. pečeňový adenóm),
- diabetes mellitus s postihnutím ciev alebo bez neho,
- cholelitiáza,
- migréna alebo (silná) bolesť hlavy,
- systémový lupus erythematosus,
- hyperplázia endometria v anamnéze (pozri nižšie),
- epilepsia,
- astma,
- otoskleróza.

Dôvody na okamžité prerušenie liečby

Liečba sa má prerušiť v prípade, ak sa objaví kontraindikácia a v nasledujúcich situáciách:

- žltacka alebo zhoršenie funkcie pečene,
- významné zvýšenie krvného tlaku,
- nový nástup bolesti hlavy migrénového typu,
- gravidita.

Hyperplázia a karcinóm endometria

U žien s intaktnou maternicou existuje pri samostatnom podávaní systémových estrogénov počas dlhšieho obdobia zvýšené riziko hyperplázie a karcinómu endometria.

Pre estrogénové lieky na vaginálne použitie, ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v normálnom postmenopauzálnom rozsahu, sa neodporúča pridávať progestagén.

Endometriálna bezpečnosť dlhodobého (viac ako jeden rok) alebo opakovaného používania lokálne vaginálne podávaného estrogénu je nejasná. Preto sa má opakovaná liečba kontrolovať aspoň raz za rok.

Nevyvážená estrogénová stimulácia môže viesť k premalígnym alebo malígnym premenám v reziduálnych ohniskách endometriózy. Preto sa pri používaní tohto lieku u žien, ktoré podstúpili hysterektómiu z dôvodu endometriózy, odporúča postupovať opatrne, najmä ak je u nich známe, že majú reziduálnu endometriózu.

Ak sa kedykoľvek počas liečby vyskytne krvácanie alebo špinenie, dôvod sa musí preskúmať, čo môže zahŕňať biopsiu endometria na vylúčenie endometriálnej malignity.

So systémovou HRT sa spájali nasledujúce riziká, ktoré sa v menšej miere týkajú aj estrogénových liekov na vaginálne použitie, ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v rámci normálneho postmenopauzálného rozsahu. Majú sa však vziať do úvahy v prípade dlhodobého alebo opakovaného používania tohto lieku.

Rakovina prsníka

Epidemiologický dôkaz z veľkej metaanalýzy nenaznačuje žiadne zvýšenie rizika rakoviny prsníka u žien bez anamnézy rakoviny prsníka používajúcich nízke dávky vaginálne aplikovaného estrogénu. Nie je známe, či nízke vaginálne dávky estrogénu stimulujú opätovný výskyt rakoviny prsníka.

Rakovina vaječníkov

Rakovina vaječníkov je oveľa zriedkavejšia ako rakovina prsníka.

Epidemiologický dôkaz z veľkej metaanalýzy naznačuje mierne zvýšené riziko u žien používajúcich samostatnú estrogénovú systémovú HRT, ktoré sa prejavuje do 5 rokov používania a znižuje sa v priebehu času po ukončení liečby.

Venózna tromboembólia

Systémová HRT sa spája s 1,3-3-násobným rizikom rozvoja venózne tromboembólie (VTE), t.j. hlbokkej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší počas prvého roku HRT, v porovnaní s neskorším obdobím (pozri časť 4.8).

Pacientky so známymi trombofilickými poruchami majú zvýšené riziko VTE a HRT môže toto riziko ešte viac zvýšiť. U týchto pacientok je preto HRT kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

Všeobecne známe rizikové faktory pre VTE zahŕňajú používanie estrogénov, vyšší vek, väčší chirurgický zákrok, dlhodobú imobilizáciu, obezitu (BMI > 30 kg/m²), graviditu/obdobie po pôrode, systémový lupus erythematosus (SLE) a rakovinu. Neexistuje konsenzus o možnom vplyve krčových žíl pri VTE.

Tak ako u všetkých pacientov po chirurgickom zákroku sa musia zvážiť profylaktické opatrenia na prevenciu VTE po chirurgickom zákroku. Ak po elektívnom chirurgickom zákroku nasleduje dlhšia imobilizácia, odporúča sa dočasné prerušenie HRT 4 až 6 týždňov pred zákrokom. Liečba sa nemá znovu začať až kým žena nie je úplne mobilná.

Ženám bez VTE v osobnej anamnéze, avšak s príbuzným prvého stupňa s anamnézou trombózy v mladom veku, sa môže ponúknuť skríning po dôkladnom poučení o jeho obmedzeniach (skríningom sa identifikuje len časť trombofilických defektov). Ak sa identifikuje trombofilický defekt, ktorý sa prejavuje trombózou u rodinných príslušníkov alebo ak je defekt závažný (napr. nedostatok antitrombínu, proteínu S alebo proteínu C alebo kombinácia porúch), HRT je kontraindikovaná (pozri časť 4.3).

U žien, ktoré už chronicky užívajú antikoagulačnú liečbu, sa vyžaduje dôkladné zváženie pomeru prínosu/rizika používania HRT.

Ak sa po začatí HRT rozvinie VTE, podávanie lieku sa má ukončiť. Pacientky je potrebné poučiť, aby v prípade, že si všimnú možné tromboembolické príznaky, okamžite kontaktovali svojho lekára (napr. bolestivý opuch nohy, náhla bolesť hrudníka, dýchavičnosť).

Ochorenie koronárnych artérií (Coronary Artery Disease, CAD)

Samostatný estrogén

Randomizované, kontrolované štúdie nepreukázali zvýšené riziko CAD u žien s hysterektómiou používajúcich systémovú estrogénovú liečbu.

Ischemická mŕtvica

Samostatná estrogénová systémová liečba sa spája až s 1,5-násobne zvýšeným rizikom ischemickej mŕtvice. Relatívne riziko sa nemení s vekom ani s časom, ktorý uplynul od menopauzy. Keďže je základné riziko mŕtvice silne závislé od veku, celkové riziko mŕtvice u žien, ktoré používajú HRT, sa s vekom zvyšuje (pozri časť 4.8).

Iné ochorenia

Estrogény môžu spôsobiť zadržiavanie tekutín a preto je potrebné dôkladne sledovať pacientky s dysfunkciou srdca alebo obličiek.

Ženy s existujúcou hypertriglyceridémiou je počas estrogénovej substitučnej liečby alebo HRT potrebné dôkladne sledovať, pretože v prítomnosti tohto ochorenia sa pri estrogénovej liečbe hlásili zriedkavé prípady závažných zvýšení plazmatických triglyceridov vedúce k pankreatitíde.

Exogénne estrogény môžu spôsobiť alebo zhoršiť príznaky dedičného alebo získaného angioedému.

Estrogény zvyšujú koncentráciu globulínu viažuceho hormón štítnej žľazy (*Thyroid-Binding Globulin*, TBG), čo vedie k zvýšenému množstvu hormónu štítnej žľazy v obehovom meraní prostredníctvom jódu viazaného na proteín (*Protein-Bound Iodine*, PBI), hladín T4 (stĺpcovou analýzou alebo rádioimunoanalýzou) alebo hladín T3 (rádioimunoanalýzou). Absorpcia živice T3 je znížená, čo

odzrkadľuje zvýšenú hladinu TBG. Koncentrácie voľného T4 a voľného T3 sú nezmenené. Môžu sa vyskytovať zvýšené hladiny ďalších väzbových proteínov v sére, t.j. globulín viažuci kortikoidy (*Corticoid Binding Globulin*, CBG), globulín viažuci pohlavné hormóny (*Sex Hormone-Binding Globulin*, SHBG) vedúce k zvýšeným hladinám kortikosteroidov a pohlavných steroidov v obehú. Koncentrácie voľných alebo biologicky aktívnych hormónov sú nezmenené. Môžu byť zvýšené plazmatické hladiny ďalších proteínov (angiotenzinogén/renínový substrát, alfa-1-antitrypsín, ceruloplazmín).

HRT nezlepšuje kognitívnu funkciu. Existujú určité dôkazy zvýšeného rizika pravdepodobnej demencie u žien, ktoré začali používať nepretržitú kombinovanú alebo samostatnú estrogénovú HRT vo veku viac ako 65 rokov.

Pomocné látky

Cetylalkohol a stearylalkohol môžu vyvolať miestne kožné reakcie (napr. kontaktnú dermatitídu). Ak sa vyskytne podráždenie kože a slizníc, má sa liek používať menej často alebo sa má liečba ukončiť. Nie sú potrebné žiadne špecifické protiopatrenia.

Pri súčasnom používaní kondómov vyrobených z latexu sa má zväziť fakt, že tuky a emulgátory obsiahnuté v Estriole Wolff môžu viesť k zníženiu pevnosti v ťahu a tým zníženiu bezpečnosti kondómov.

4.5 Liekové a iné interakcie

Z dôvodu vaginálneho podávania a minimálnej systémovej absorpcie nie je pravdepodobné, že by sa pri Estriole Wolff vyskytli akékoľvek klinicky významné liekové interakcie. Majú sa však zväziť interakcie s inými lokálne používanými vaginálnymi liečbami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Estriol Wolff nie je indikovaný počas gravidity. Ak sa počas liečby Estriolom Wolff vyskytne gravidita, liečba sa má ihneď ukončiť.

Výsledky väčšiny dodnes vykonaných epidemiologických štúdií relevantných pre neúmyselné vystavenie plodu estrogénom nenaznačujú žiadne teratogénne ani fetotoxické účinky.

Dojčenie

Estriol Wolff nie je indikovaný počas dojčenia.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Estriol Wolff nemá žiadny vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie podľa triedy orgánových systémov a frekvencie. Frekvencie sú definované ako: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Menej časté	Zriedkavé	Veľmi zriedkavé
Poruchy reprodukčného systému a prsníkov	mastodýnia (počas prvých týždňov liečby), pocit horúčavy alebo svrbenia vo vagíne (na začiatku liečby)	krvácenie maternice (aj po prerušení liečby)	

Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	priberanie spôsobené zadržaním tekutín	bolesť hlavy (migrénového typu)	
Poruchy ciev	zvýšený krvný tlak		
Poruchy gastrointestinálneho traktu	nevoľnosť alebo iné gastrointestinálne príznaky		
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva			kŕče v nohách alebo „ťažké nohy“
Poruchy kože a podkožného tkaniva			alergické kožné reakcie (so svrbením, sčervenaním, opuchom)

Účinky triedy liekov spojené so systémovou HRT

So systémovou HRT sa spájali nasledujúce riziká, ktoré sa v menšej miere týkajú aj estrogénových liekov na vaginálne použitie, ktorých systémová expozícia estrogénu zostáva v rámci normálneho postmenopauzálného rozsahu.

Rakovina vaječníkov

Používanie HRT sa spájalo s mierne zvýšeným rizikom diagnózy rakoviny vaječníkov (pozri časť 4.4).

Metaanalýza z 52 epidemiologických štúdií hlásila zvýšené riziko rakoviny vaječníkov u žien aktuálne používajúcich systémovú HRT v porovnaní so ženami, ktoré nikdy nepoužívali HRT (RR 1,43; 95 % IS 1,31-1,56). Pre ženy vo veku 50 až 54 rokov používajúce HRT počas 5 rokov to vedie k 1 dodatočnému prípadu na 2 000 žien používajúcich liečbu. U žien vo veku 50 až 54 rokov, ktoré nepoužívajú HRT, bude u približne 2 žien z 2 000 diagnostikovaná rakovina vaječníkov počas 5-ročného obdobia.

Riziko venóznej tromboembólie

Systémová HRT sa spája s 1,3-3-násobným zvýšeným relatívnym rizikom rozvoja venóznej tromboembólie (VTE), t.j. hlbokej žilovej trombózy alebo pľúcnej embólie. Výskyt takýchto príhod je pravdepodobnejší počas prvého roku používania HRT (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií WHI sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Štúdie WHI - Dodatočné riziká VTE počas 5 rokov používania

Vekový rozsah (roky)	Frekvencia výskytu na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Pomer rizík a 95 % IS	Dodatočné prípady na 1 000 žien používajúcich HRT
Samostatné perorálne estrogény*			
50 - 59	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)

*Štúdia u žien bez maternice

Riziko ischemickej mŕtvice

Používanie systémovej HRT sa spája až s 1,5-násobne zvýšeným relatívnym rizikom ischemickej mŕtvice. Riziko hemoragickej mŕtvice nie je počas používania HRT zvýšené.

Toto relatívne riziko nie je závislé od veku ani trvania liečby, ale keďže je základné riziko silno závislé od veku, celkové riziko mŕtvice u žien, ktoré používajú HRT, sa s vekom zvyšuje (pozri časť 4.4). Výsledky štúdií WHI sú uvedené v nasledujúcej tabuľke:

Štúdie WHI - Dodatočné riziká ischemickej mŕtvice* počas 5 rokov používania

Vekový rozsah (roky)	Frekvencia výskytu na 1 000 žien v skupine s placebom počas 5 rokov	Pomer rizík a 95 % IS	Dodatočné prípady na 1 000 žien používajúcich HRT počas 5 rokov
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)

* Nebola vykonaná žiadna diferenciacia medzi ischemickou a hemoragickou mŕtvicou.

Ďalšie nežiaduce reakcie boli hlásené v súvislosti so systémovou estrogénovou/progestagénovou liečbou:

- ochorenie žľzníka
- poruchy kože a podkožného tkaniva: chloazma, multiformný erytém, nodózný erytém, cievna purpura
- pravdepodobná demencia vo veku nad 65 rokov (pozri časť 4.4).

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.**

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Príznaky predávkovania zahŕňajú nevoľnosť, vracanie, pocit napätia v prsníkoch a vaginálne krvácanie.

Liečba

Príznaky sa môžu eliminovať znížením dávky alebo prerušením liečby.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Estrogény, ATC kód: G03CA04

Liečivo, syntetický estriol, je chemicky a biologicky identické s endogénnym ľudským estriolom.

Pri lokálnom použití znižuje estriol nepohodlie vo vaginálnej oblasti spôsobené nedostatkom estrogénu. Vo vaginálnej oblasti sa pozorujú intermediálne a povrchové bunky vo zvyšujúcej sa miere namiesto atrofickej bunkovej formácie, zápalové zmeny ustupujú a zvyšuje sa opätovný výskyt Döderleinovej flóry.

Informácie z klinických skúšaní

- úľava od príznakov nedostatku estrogénu,
- úľava od vaginálnych príznakov sa dosiahla počas prvých týždňov liečby.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Terapeutická účinnosť Estriolu Wolff vyžaduje lokálnu dostupnosť liečiva v mieste podania. Keďže dochádza k systémovej absorpcii, uvedené sú nasledujúce informácie:

Absorpcia

Po vaginálnom použití 0,5 mg estriolu sa priemerná maximálna koncentrácia (C_{max}) estriolu v sére 144,2 pg/ml dosahuje v priemere po 2 h.

Distribúcia

Estriol je prítomný v plazme v 8 % vo voľnej forme, 91 % je viazaných na albumíny a 1 % na SHBG.

Biotransformácia

Metabolizácia v pečeni vedie primárne ku glukuronidom a sulfátom.

Eliminácia

Plazmatický polčas ($T_{1/2}$) nekonjugovaného estriolu je 9-10 hodín. Po 4 hodinách je až 90 % prítomných v neúčinnnej konjugovanej forme.

Estriol sa eliminuje hlavne obličkami vo forme konjugátov a v nižšej miere žlčou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Z dôvodu výrazných rozdielov medzi rôznymi druhmi laboratórnych zvierat a vo vzťahu k ľuďom majú výsledky laboratórnych testov so zvieratami zahŕňajúce používanie estrogénu len obmedzenú prediktívnu hodnotu pre použitie u ľudí.

Štúdie na zvieratách preukázali, že estriol a iné estrogény majú po systémovom podaní embryoletálny účinok, a to aj pri relatívne nízkych dávkach. Pozorovali sa malformácie urogenitálneho traktu a feminizácia samčích plodov.

Nie sú k dispozícii žiadne predklinické údaje týkajúce sa vaginálneho použitia estriolu.

Predklinické údaje získané na základe obvyklých štúdií chronickej toxicity, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu nepreukázali žiadne osobitné riziko pre ľudí okrem rizík, ktoré už boli opísané v iných častiach tohto súhrnu charakteristických vlastností lieku.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Cetylalkohol a stearylalkohol
Makrogol 20-glycerol-monostearát
Glycerol-monostearát (E471)
Izopropyl-myristát
Karbomér
Hydroxid sodný (E524)
Čistená voda
Fenoxyetanol

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Čas použiteľnosti po prvom otvorení: 1 rok (30 g tuba), 3 roky (50 g a 100 g tuba)

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Hliníkové tuby obsahujúce 30 g (vzorka pre lekára), 30 g, 50g a 100 g krému s aplikátorom. Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Dr. August Wolff GmbH & Co. KG Arzneimittel
Sudbrackstrasse 56
33611 Bielefeld, Nemecko
Tel.: +49 (0)521 8808-05
Fax: +49 (0)521 8808-334
E-mail: aw-info@drwolffgroup.com

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

54/0098/24-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024